

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 62123180  
PUBLICATION DATE : 04-06-87

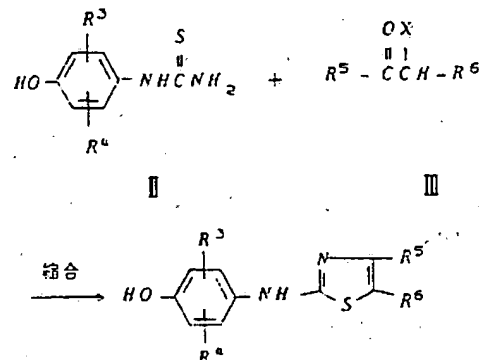
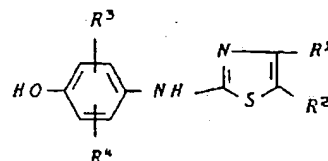
APPLICATION DATE : 21-11-85  
APPLICATION NUMBER : 60263057

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY  
INC;

INVENTOR : TSUDA YOSHIAKI;

INT.CL. : C07D277/42 C07D277/56 // A61K  
31/425 A61K 31/425 A61K 31/425  
A61K 31/425 A61K 31/425 A61K  
31/425 A61K 31/425 A61K 31/425

TITLE : P-AMINOPHENOL DERIVATIVE



ABSTRACT : NEW MATERIAL: A p-aminophenol derivative of formula I ( $R^1$  is H, lower alkyl, carboxyl, carboxy-lower-alkyl, lower-alkoxycarbonyl, lower-alkoxycarbonyl-lower-alkyl;  $R^2$  is H, lower alkoxycarbonyl, di-lower-alkylaminocarbonyl, piperidinocarbonyl;  $R^3$ ,  $R^4$  are lower alkyl in which the cases where  $R^1$  and  $R^2$  are simultaneously H and where  $R^1$  is lower alkyl and  $R^2$  is H are excluded) and its salt.

EXAMPLE: 2,6-Di-tert-butyl-4-[(4-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl)amino]phenol.

USE: It is used as an anti-inflammatory, antirheumatic, antiasthma, antiallergic, antipyretic or antianalgesic.

PREPARATION: As shown in the reaction equations, the reaction of a compound of formula II with another compound of formula III ( $R^5$  is H;  $R^6$  is H; X is halogen) gives a compound of formula Ia.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-123180

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)6月4日

C 07 D 277/42  
277/56

7330-4C

7330-4C※

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 p-アミノフェノール誘導体

⑯ 特 願 昭60-263057

⑰ 出 願 昭60(1985)11月21日

⑱ 発 明 者 金 井 健 一 鳴門市大津町吉永62-6  
⑱ 発 明 者 後 藤 清 人 鳴門市瀬戸町明神字馬越57  
⑱ 発 明 者 橋 本 謹 治 鳴門市撫養町北浜字宮の東21番地の9  
⑱ 発 明 者 津 田 嘉 章 阿南市新野町馬場76  
⑰ 出 願 人 株式会社 大塚製薬工 鳴門市撫養町立岩字芥原115  
場

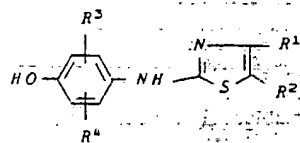
⑲ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名  
最終頁に続く

明 細 書

発 明 の 名 称 p-アミノフェノール誘導体

特 許 請 求 の 範 囲

① 一般式



(式中R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ピペリジノカルボニル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示す。R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示す。R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は各々低級アルキル基を示す。但しR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同時に水素原子の場合及びR<sup>1</sup>が低級アルキル基でR<sup>2</sup>が水素原子の場合を除く。)

で表わされるp-アミノフェノール誘導体及びその薬理的に許容される塩。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、薬理学的作用を有する新規なp-アミノフェノール誘導体及びその塩に関する。

従 来 の 技 術

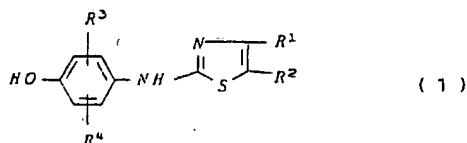
本発明のp-アミノフェノール誘導体は、文献未載の新規化合物である。

発明が解決しようとする問題点

本発明は、後記するように簡便なる薬理作用を有するp-アミノフェノール誘導体を提供することを目的とする。

問題点を解決するための手段

本発明は、一般式



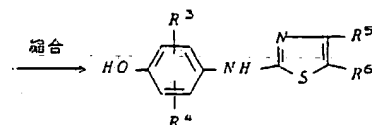
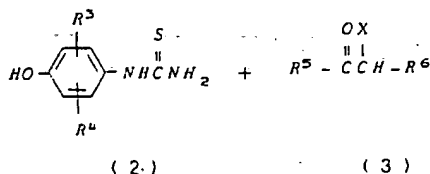
(式中R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、ピペリジノカルボニル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示す。R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示す。R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は各々低級アルキル基を示す。但しR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同時に水素原子の場合及びR<sup>1</sup>が低級アルキル基でR<sup>2</sup>が水素原子の場合を除く。)

で表わされるp-アミノフェノール誘導体及びその薬理的に許容される塩に係わる。

として有用である。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、例えば下記反応工程式-1〜3に示す各方法により製造することができる。

(反応工程式-1)



(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基又はピペリジノカルボニル基を示す。R<sup>6</sup>は水素原子、

上記一般式(1)において低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。また低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の上記と同様に炭素数1〜6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

上記一般式(1)で表わされる本発明のp-アミノフェノール誘導体及びその塩は、プロスタグランジン類、ロイコトリエン類の生合成の阻害作用や調節作用及び脂質低下作用を有し、動物とりわけ哺乳動物に対して抗炎症、抗リウマチ、抗喘息、抗アレルギー、解熱、鎮痛、血小板凝集阻止、動脈硬化改善及び抗高脂血症作用を示す。従つて本発明化合物は、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、解熱剤、鎮痛剤、抗血栓剤、心筋梗塞治療剤及び抗高脂血症剤等の医薬品

低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基又はフェニルアミノカルボニル基を示す。)

上記において、ハロゲン原子とは、弗素、塩素、臭素及びイオ素原子を示す。

上記反応工程式-1に示す方法は、一般式(2)のチオウレア誘導体と一般式(3)の化合物とを反応させてチアソール環を形成させる方法である。ここで原料である化合物(2)は、公知の方法により得ることができる(ネフテキミヤ

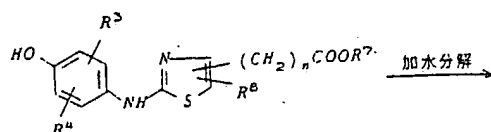
(Shaulovら, Neftekhiimiya), 21巻,

467頁(1981年)参照)。

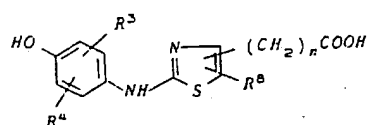
上記反応は不活性有機溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸等の溶媒中、約50〜150℃、好ましくは約80〜100℃で、化合物(2)に化合物(3)を作用させることにより行なわれる。化合物(2)と化合物(3)との使用割合は、特に限定はないが、通常化合物(2)に対して化合物(3)を約1〜5倍モル量、好ましくは約1〜2

倍モル量用いるのがよい。

(反応工程式-2)



(1b)



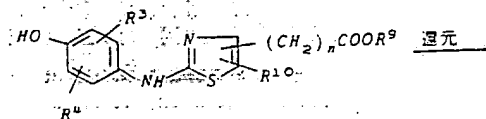
(1c)

(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記と同様の意味を示す。R<sup>7</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>8</sup>は水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基又はフェニルアミノカルボニル基を示す。nは0又は1~6の整数を示す。但しR<sup>8</sup>が4位の場合ジ低級ア

ルキルアミノカルボニル基及びフェニルアミノカルボニル基であつてはならず、また5位の場合低級アルキル基であつてはならない。)

上記反応工程式-2に示す加水分解反応は、一般式(1b)で表わされる化合物に対して約2~20倍モル量の還元剤、例えばヒドロサルファイトナトリウム等の存在下に、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性有機溶媒と水との混合溶媒中で、0℃~溶媒の沸点温度、好ましくは0℃~室温付近の温度条件下に、一般式(1b)の化合物に対して約2~30倍モル量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いて実施することができる。

(反応工程式-3)



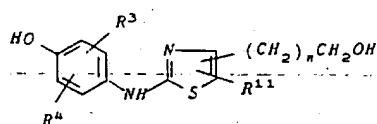
(1d)

(1d)で表わされる化合物から一般式(1c)で表わされる化合物を製造することができる。

上記反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性有機溶媒中で、約0~50℃の温度下、好ましくは約0℃~室温付近の温度下に、化合物(1d)に対して約1~10倍モル量の水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、ジボラン等の適当な還元剤を用いて実施でき、この化合物(1d)の還元反応により化合物(1e)を取得できる。

上記各反応工程式に示す方法により得られる本発明の化合物は、慣用される分離手段、例えば溶媒抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー等により容易に単離、精製することができる。

また、本発明化合物(1)は、これに常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させることにより、医薬的に許容される塩とすることができる。上記塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、



(1e)

(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記と同様の意味を示す。R<sup>9</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。R<sup>10</sup>は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。R<sup>11</sup>は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示す。nは0又は1~6の整数を示す。但しR<sup>10</sup>が5位の場合低級アルキル基、カルボキシル基、カルボキシ低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル低級アルキル基であつてはならず、またR<sup>11</sup>が5位の場合低級アルキル基であつてはならない。)

上記反応工程式-3に示す反応により一般式

安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示できる。更に本発明化合物中、遊離のカルボキシル基を有するものは、常法に従い容易にナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩等の医薬的に許容される塩とすることができる。かくして得られる酸付加塩及び金属塩も遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明はかかる塩をも包含するものである。

#### 実 施 例

以下、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

##### 実施例 1

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-((4-エトキシカルボニル-2-チアゾリル)アミノ)フェノールの製造

3, 5-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニルチオウレア 2.60g 及びプロモピルピリン酸エチル 2.01g とをエタノール 100cc に溶解し、3 時間加熱還流した。反応

至温で 4 時間攪拌した。水冷し、2N 塩酸 15cc、更に酢酸 3cc を加え、塩化メチレンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。得られた黒色結晶をジエチルエーテルで洗浄して目的化合物 0.50g を得た。

得られた化合物の物性を第 1 表に示す。

##### 実施例 11

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-((4-ヒドロキシメチル-2-チアゾリル)アミノ)フェノール・2 塩酸塩の製造

水系化アルミニウムリチウム 1.37g をジエチルエーテル 121cc に懸濁させ、氷浴下攪拌しながら、これに実施例 1 で製造した 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-((4-エトキシカルボニル-2-チアゾリル)アミノ)フェノール 1.80g のテトラヒドロフラン溶液 45cc を加え、更に室温で 1.5 時間攪拌した。氷浴で冷却しながら、水次いで硫酸マグネシウムを加え、15 分間攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮した。

混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル = 15 : 1)で精製して、目的化合物 1.80g を得た。

得られた化合物の物性を第 1 表に示す。

##### 実施例 2 ~ 9

実施例 1 と同様にして第 1 表に示す各化合物を製造した。

##### 実施例 10

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-((4-カルボキシメチル-2-チアゾリル)アミノ)フェノールの製造

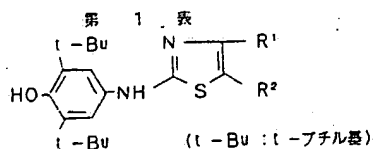
2, 6-ジ-tert-ブチル-4-((4-エトキシカルボニルメチル-2-チアゾリル)アミノ)フェノール(実施例 3 で製造したもの) 0.80g をエタノール 30cc に溶解し、室温でヒドロサルファイトナトリウム 2g の水 20cc 溶液、次いで 2N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5cc を加え、

粗生成物をシリカゲル(マリンクロット社製)を用いたクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル = 30 : 1)で精製し、次いで 4N 塩化水素の酢酸エチル溶液で処理して、目的化合物 1.00g を得た。

得られた化合物の物性を第 1 表に示す。

##### 実施例 12 ~ 14

実施例 11 と同様にして第 1 表に示す各化合物を製造した。



<b>実施例1</b> $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ , $R^2 = \text{H}$ mp 158.5-160.5°C $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 26 (t, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1. 44 (s, 18H) 4. 22 (q, $J=7\text{Hz}$ , 2H), 7. 12 (s, 2H) 7. 38 (s, 1H)
<b>実施例2</b> $R^1 = \text{H}$ , $R^2 = \text{COOCH}_3$ mp 248-248.5°C $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 47 (s, 18H), 3. 82 (s, 3H) 7. 13 (s, 2H), 7. 90 (s, 1H)
<b>実施例3</b> $R^1 = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ , $R^2 = \text{H}$ mp 160-161.5°C $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 26 (t, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1. 44 (s, 18H) 3. 59 (d, $J=1\text{Hz}$ , 2H) 4. 17 (q, $J=7\text{Hz}$ , 2H) 6. 33 (d, $J=1\text{Hz}$ ), 7. 11 (s, 2H)

<b>実施例8</b> $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{CON} \bigcirc$ mp 241.5-242.5°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO) : $\delta$ 1. 39 (s, 18H), 1. 55 (broad, 6H) 2. 17 (s, 3H), 3. 46 (broad, 4H) 7. 29 (s, 2H)
<b>実施例9</b> $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{CONHC}_6\text{H}_5$ mp 244-245°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 45 (s, 18H), 2. 54 (s, 3H) 7. 15 (s, 2H), 6. 96-7. 56 (q, 5H)
<b>実施例10</b> $R^1 = \text{CH}_2\text{COOH}$ , $R^2 = \text{H}$ mp 153-154°C $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 45 (s, 18H), 3. 59 (broad s, 2H) 6. 33 (broad s, 1H), 7. 15 (s, 2H)
<b>実施例11</b> $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ , $R^2 = \text{H}$ (2塩酸塩) mp 105°C以上 (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 1. 45 (s, 18H), 4. 50 (broad s, 2H) 6. 73 (broad s, 1H), 7. 20 (s, 2H)

<b>実施例4</b> $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ mp 230-232°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 34 (t, $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1. 46 (s, 18H), 2. 54 (s, 3H) 4. 26 (q, $J=7\text{Hz}$ , 2H), 7. 17 (s, 2H)
<b>実施例5</b> $R^1 = \text{COOH}$ , $R^2 = \text{H}$ (臭酸塩) mp 255-256°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO) : $\delta$ 1. 39 (s, 18H), 7. 33 (s, 2H) 7. 58 (s, 1H)
<b>実施例6</b> $R^1 = \text{CON} \bigcirc$ , $R^2 = \text{H}$ mp 202-202.5°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 44 (s, 18H), 1. 58 (broad, 6H) 3. 58 (broad, 4H), 6. 91 (s, 1H) 7. 11 (s, 2H)
<b>実施例7</b> $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ mp 168.5-169°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$ 1. 16 (t, $J=8\text{Hz}$ , 6H), 1. 44 (s, 18H) 2. 24 (s, 3H), 3. 44 (t, $J=8\text{Hz}$ , 4H) 7. 11 (s, 2H)

<b>実施例12</b> $R^1 = \text{H}$ , $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ (2塩酸塩) mp 207°C以上 (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO) : $\delta$ 1. 39 (s, 18H), 4. 43 (broad s, 1H) 4. 47 (broad s, 1H), 7. 16 (s, 2H) 7. 24 (broad s, 1H)
<b>実施例13</b> $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , $R^2 = \text{H}$ (2塩酸塩) mp 199-200°C (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO) : $\delta$ 1. 39 (s, 18H), 2. 70 (t, $J=6\text{Hz}$ , 2H) 3. 65 (t, $J=6\text{Hz}$ , 2H), 6. 59 (s, 1H) 7. 18 (s, 2H)
<b>実施例14</b> $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ (2塩酸塩) mp 105°C以上 (分解) $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : $\delta$ 1. 44 (s, 18H), 2. 25 (broad s, 3H) 4. 55 (broad s, 2H), 7. 17 (s, 2H)

(以 上)

特開第62-123180(6)

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>  
// A 61 K 31/425

識別記号

庁内整理番号

AAG  
AAH  
ABE  
ABG  
ABX  
ACB  
ACD  
ADN  
AED